

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 INSTITUT NATIONAL
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
 PARIS

(11) N° de publication :
 (à n'utiliser que pour les
 commandes de reproduction)

2 683 529

(21) N° d'enregistrement national :

91 14057

(51) Int Cl⁵ : C 07 F 15/00, 9/30, 9/32, A 61 K 31/66

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 12.11.91.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : UNIVERSITE DE BRETAGNE
 OCCIDENTALE — FR.

(72) Inventeur(s) : Sturtz Georges et Dufau Chrystèle.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
 demande : 14.05.93 Bulletin 93/19.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
 recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

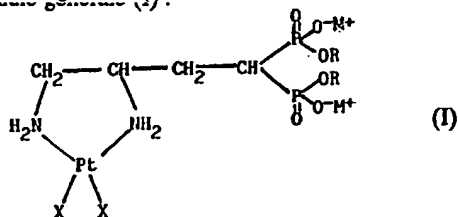
(60) Références à d'autres documents nationaux
 apparentés :

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire : Vidon Patrice Cabinet Patrice Vidon.

(54) Composés pharmaceutiques gem-diphosphonates analogues du cis-platine.

(57) L'invention concerne des composés gem-diphosphonates analogues du cisplatine, répondant à la formule générale (I):



dans laquelle: - M⁺ est un cation choisi dans le groupe constitué par les cations de métaux alcalins, le cation ammonium, le cation cyclohexylammonium, les cations dérivés de bases azotées et les cations dérivés d'acides aminés,

- X est un radical labile.

L'invention concerne également de telles analogues sous leurs formes acides, différentes voies de synthèse de ces composés, les composés intermédiaires obtenus lors de la mise en œuvre de ces voies de synthèses ainsi que les compositions pharmaceutiques incluant de tels composés.

FR 2 683 529 - A1



La présente invention concerne le domaine pharmaceutique et plus précisément la synthèse de composés gem-diphosphoniques analogues du cis-platine.

On connaît les propriétés biologiques des acides gem-diphosphoniques qui résultent de leur analogie structurale avec l'acide pyrophosphorique et à leur grande stabilité biologique. En particulier, ces acides gem-diphosphoniques ont montré une grande affinité pour le tissu osseux ce qui a conduit à les utiliser dans des applications exploitant leur action sur le métabolisme des os et notamment dans la scintigraphie osseuse, dans le traitement de la maladie de PAGET et de l'arthrite rhumatoïde et dans le traitement préventif de l'ostéoporose.

Les composés gem-diphosphoniques ont également été utilisés pour vectoriser pharmacologiquement un agent antinéoplasique : le méthotrexate. Cette vectorisation, décrite dans le brevet français FR2 611 603 permet de diriger l'agent antinéoplasique vers les cellules osseuses en profitant du tropisme osseux des composés gem-diphosphoniques et permet d'administrer le méthotrexate selon un ratio thérapeutique activité/toxicité favorable.

Un autre agent anti-cancéreux, le cis-platine et notamment le cis-diamino-dichloroplatine (Cis-DDP) 3 est utilisé depuis 1979 dans le traitement de nombreux



cancers soit seul, soit associé dans des protocoles chimiothérapeutiques. Cependant et comme de nombreux autres agents anti-cancéreux, l'intérêt du cis-platine est sous la dépendance limitante des importants effets secondaires que son action entraîne sur l'ensemble de l'organisme. Bien que le mécanisme d'action du cis-platine soulève encore des controverses et ne soit toujours pas entièrement élucidé, on pense que la principale cible biochimique de ce composé est l'ADN. Le cis-platine inhiberait en effet la réplication de l'ADN en réalisant un pontage sur un même brin ou entre deux brins d'une même molécule d'ADN, notamment au niveau des positions N7 de l'adénine et de la guanine.

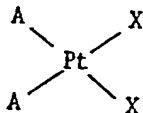
Par ailleurs il a été également montré que le cis-DDP supprime l'activité de nombreuses protéines en se fixant sélectivement et de façon stable sur la chaîne latérale des aminoacides soufrés : la méthionine et la cystéine.

5 Sur le plan de l'efficacité thérapeutique, ses indications sont limitées aux tumeurs du testicule, de l'ovaire, du col de l'utérus, de la sphère O.R.L., de la vessie, de l'endomètre, de l'oesophage et aux cancers épidermoïdes ; le cisplatine s'est également avéré efficace dans le traitement de cancers des os, du poumon, de la prostate, du sein et de certains cancers chez l'enfant.

10 Pourtant, malgré l'amélioration des protocoles d'administration, la toxicité notamment néphrologique est très importante et a conduit à rechercher des analogues possédant un meilleur index thérapeutique.

On a donc cherché à concevoir différentes voies de pharmacomodulation du cis-platine de façon à obtenir le cis-platine sous une forme générale analogue 42 moins toxique pour l'organisme,

15

4242

dans laquelle les groupements A représentent un ligand fermement lié au platine et X un groupement labile.

20

En tant que groupement A, les ligands bidentes vicinaux diamminés se sont révélés les plus intéressants.

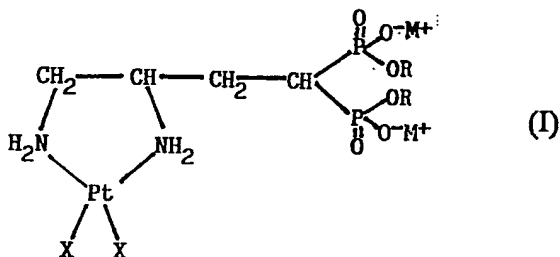
L'objet de la présente invention est de présenter de nouveaux composés analogues du cis-platine présentant un ligand A vic-diaminé et vectorisé par une tête gem-diphosphonique, composés pouvant être utilisés à des fins thérapeutiques à un ratio activité/toxicité favorable.

25

Un autre objectif de l'invention est de fournir différentes voies de synthèse originales de ces composés permettant d'aboutir aux formes salifiées des composés gem-diphosphoniques selon l'invention.

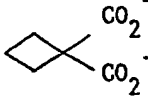
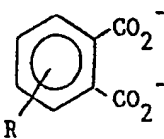
30 Encore un autre objectif de l'invention est de fournir différents composés intermédiaires obtenus lors de la mise en oeuvre de ces procédés de synthèse.

Selon l'invention les composés analogues du cis-platine de type $\text{PtX}_2 \text{ A}$, A désignant un ligand vic-diaminé répondent à la formule générale (I)



dans laquelle :

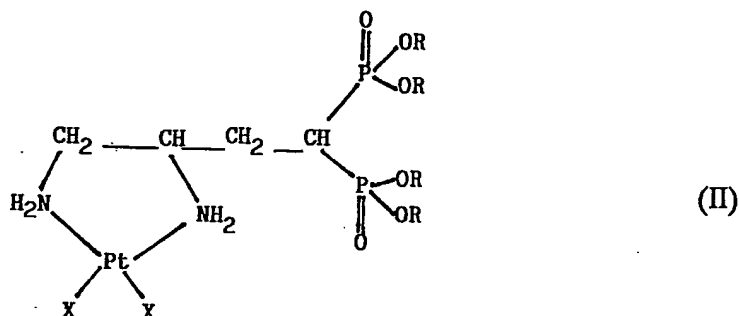
- M^+ est un cation choisi dans le groupe constitué par les cations de métaux alcalins, le cation ammonium, le cation cyclohexylammonium, les cations dérivés de bases azotées et les cations dérivés d'acides aminés.
- X est un radical labile choisi dans le groupe constitué par :

Cl^- , Br^- , I^- , SCN^- NO_3^- , NO_2^- R-CO_2^- , $\text{BrCH}_2\text{CO}_2^-$ H_2O , OH^-	SO_4^{2-} CO_2^- CO_2^- RCH-CO_2^- CO_2^- $\text{R} = \text{H}, \text{OH}, \text{Me}$   $\text{R} = \text{CO}_2\text{H}, \text{SO}_3\text{H}$
--	---

Ces composés gem-diphosphonates se présentent sous la forme de sels pharmaceutiquement acceptables et plus précisément sous la forme disel qui permet d'obtenir un produit dont le pH se rapproche le plus du pH physiologique (pH = 7).

L'invention concerne également ces composés sous leur forme acide gem-diphosphoniques et qui répondent à la formule générale (II) :

4



dans laquelle : - R est soit un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié en C_1 à C_3 , soit H ;

- X a la même signification que précédemment.

Afin de vectoriser le cis-platine avec une tête gem-diphosphonique vic-diaminée, les voies de synthèse selon l'invention consiste à pourvoir un ester gem-diphosphonique d'une fonction diaminée vicinale. L'invention concerne également un procédé d'obtention de tels composés gem-disphosphonates conduisant à des analogues du cis-platine. Le procédé est caractérisé en ce qu'il consiste à mener les étapes suivantes:

- synthèse d'un 3,4 - diazido butylidène -1,1- diphosphonate de tétraalkyle à partir d'un (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle ;
- réduction du 3,4 -diazido butylidène -1,1- diphosphonate de tétraalkyle obtenu en 3,4-diamino butylidène -1,1- diphosphonate de tétraalkyle ;
- obtention de l'acide -3,4- diaminobutylidène -1,1- diphosphonique sous forme de dichlorhydrate par hydrolyse des liaisons ester du 3,4 - diamino butylidène - 1,1 - diphosphonate de tétraalkyle puis passage au dizwitterion;
- addition d'une base M-OH sur le composé pour obtenir ce composé sous forme disel, trisel ou tétrasel.
- complexation du composé salifié avec un composé de formule $M_2PtX'_4$, X' étant un halogène et M étant un métal alcalin puis éventuelle substitution du ligand X' par un ligand X, X ayant la même signification que précédemment.

Le composé de départ (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle

utilisé dans le cadre de ce procédé de synthèse peut-être obtenu selon plusieurs méthodes connues. Notamment, ce composé peut-être obtenu par condensation d'un chlorophosphate de dialkyle sur un (but-3-ène)yl-1-phosphonate de dialkyle, ce dernier étant lui même obtenu initialement par condensation du 4-bromobut-1-ène sur une dialkyl-phosphite sodé dans le T.H.F.

Préférentiellement, l'étape de synthèse du 3,4 - diazido butylidène -1,1-diphosphonate de tétraalkyle à partir d'un (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle est menée en chauffant en milieu acide une solution de (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle en présence d'azoture de sodium et de manganèse (III) ou en acétate de manganèse (III).

Selon une variante de l'invention, la réduction du composé diazide est menée par action de la triphénylphosphine en présence d'eau.

Selon une autre variante, la réduction du composé diazide est menée par hydrogénation catalytique.

Selon une autre variante, l'étape de synthèse du composé diazide est menée :

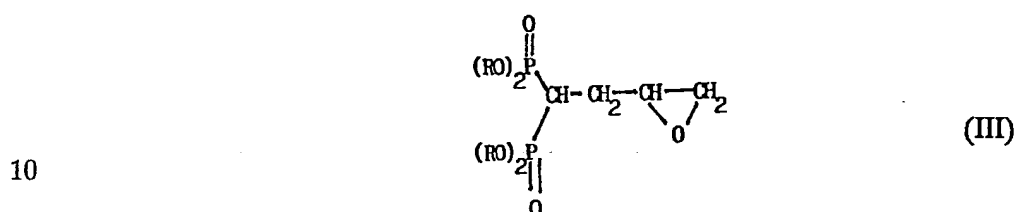
- par formation d'un 3,4 -dibromobutylidène - 1,1- diphosphonate de tétraalkyle par addition du brome sur le (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle, puis
- par action de l'azoture de sodium sur le 3,4 -dibromobutylidène - 1,1- diphosphonate de tétraéthyle obtenu.

Selon encore une autre variante, l'étape de synthèse du composé diazide est menée :

- par formation d'un 3,4 -époxybutylidène - 1,1- diphosphonate de tétraalkyle à partir du (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle,
- par ouverture du 3,4 -époxybutylidène - 1,1- diphosphonate de tétraalkyle par action de l'azoture de sodium puis action du chlorure de méthanesulfonyle et substitution par l'azoture de sodium.

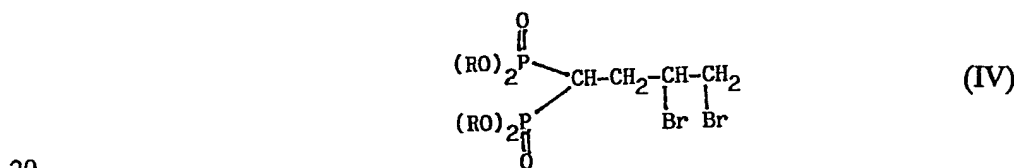
L'invention concerne également les composés intermédiaires obtenus lors de la mise en oeuvre de ce procédé de synthèse des composés gem-diphosphonates conduisant à des analogues du cis-platine et des différentes voies utilisées pour obtenir le composé diazide.

5 Ainsi l'invention concerne les 3,4-époxybutylidène - 1,1- diphosphonate de tétraalkyles répondant à la formule générale (III) :



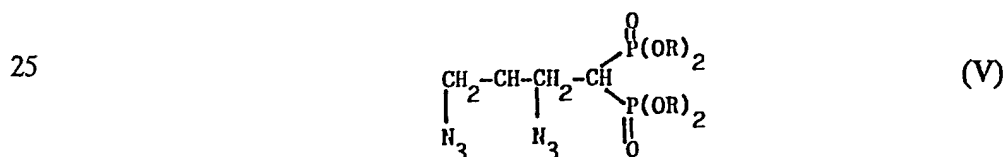
dans laquelle R a la même signification que dans la formule générale (I) et désigne un radical alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié.

15 L'invention concerne également les composés intermédiaires obtenus lors de l'action du brome sur le composé de départ (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle et répondant à la formule générale (IV) :



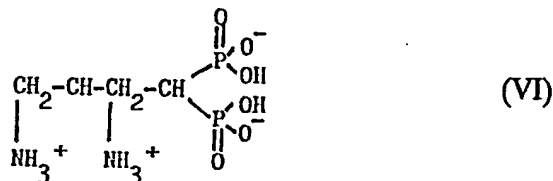
dans laquelle R désigne un radical alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié.

L'invention concerne également les composés diazides répondant à la formule générale (V) obtenus lors de la synthèse:



dans laquelle R désigne un radical alkyle en C₁ à C₃ linéaire ou ramifié.

30 L'invention concerne également un tel composé sous sa forme dizwitterionique non complexée (VI) :



L'invention concerne aussi une composition pour le traitement d'activités néoplasiques caractérisé en ce qu'elle comprend un principe actif ou un mélange de principes actifs sous forme d'un composé répondant à la formule générale (I).

L'invention concerne également une composition pour le traitement curatif ou préventif des maladies osseuses comprenant un principe actif ou un mélange de principes actifs sous forme d'un composé répondant à la formule générale (I).

L'invention concerne enfin une composition pharmaceutique pour le traitement des maladies osseuses comprenant un principe actif constitué par un composé répondant à la formule (VI) ou à l'un de ses sels.

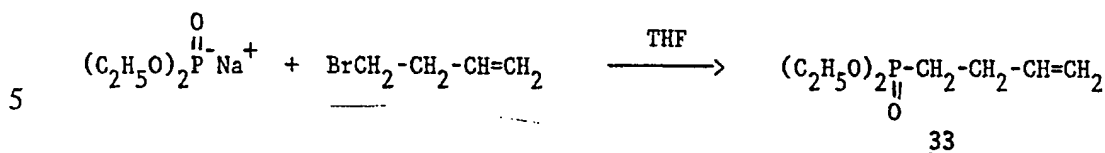
L'invention sera plus facilement comprise grâce aux exemples 1 à 3 qui vont suivre et selon lesquels on synthétise un analogue gem-diphosphonate du cis-platine selon différentes voies conformes à l'invention. Le composé de départ utilisé dans ces différentes voies de synthèse étant le (but-3-ène) -yl-1,1-diphosphonate de tétraéthyle, une étape préparatoire de fabrication de celui-ci est ci-après rappelée.

Etape préparatoire : synthèse du (but-3-ène) -yl-1,1-diphosphonate de tétraéthyle.

1. Synthèse du (but-3-ène) yl -1- phosphonate de diéthyle 33

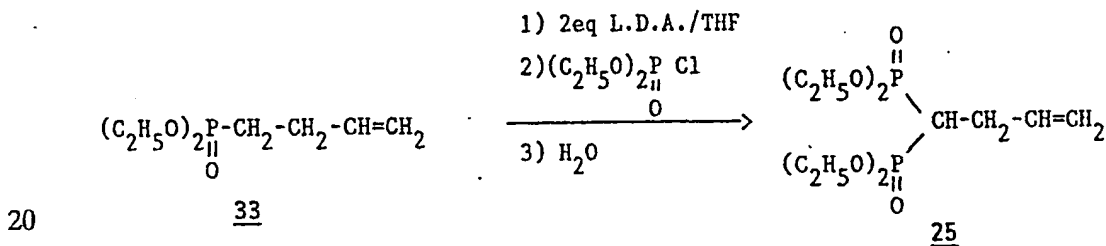
A 0,38 mole de sodium dans 200 ml de THF, sous atmosphère d'azote, on additionne goutte à goutte 0,38 mole de diéthylphosphite dans 75 ml de THF. Le mélange est chauffé entre 40 et 60°C pour former le diéthylphosphite sodé. On ajoute alors, à température ambiante, 0,33 mole de 4-bromobut-1-ène et on chauffe à reflux pendant deux heures. Après évaporation du THF, le produit est repris dans le dichlorométhane, lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé et le (but-3-ène)-yl-1- phosphonate de diéthyle 33 est purifié par distillation sous vide (Rdt = 78 %).

La réaction qui aboutit à la formation du (but-3-ène) yl-1- phosphonate de diéthyle est la suivante :



2. Obtention du (but-3-ène)-yl-1,1- diphosphonate jde tétraéthyle 25

On additionne, sous atmosphère d'azote, 195 ml de n-butyllithium (2,5 M dans l'hexane) à 0,51 mole de diisopropylamine en solution dans 300 ml de THF préalablement refroidi à -70°C. On introduit 0,244 mole du phosphonate 33 dans le mélange et on ajoute ensuite à -70°C, 0,31 mole de chlorophosphate de diéthyle. Après 40 mn, on laisse revenir à température ambiante et la solution est versée dans 250 ml d'eau distillée refroidie. Après extraction au dichlorométhane, séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, on obtient une huile jaune qui sera utilisée brute dans la suite des manipulations.

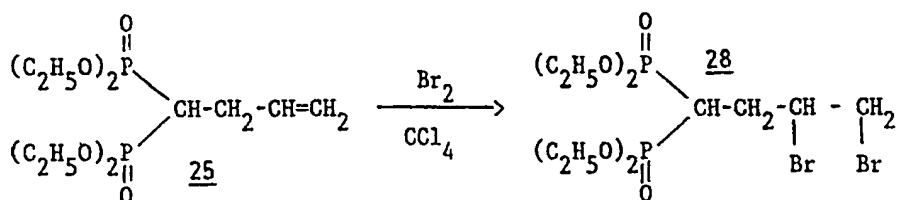


Exemple 1

1. Synthèse du 3,4-dibromobutylidène-1,1-diphosphonate de tétraéthyle 28

Le diphosphonate éthylénique 25 (0,036 mole) est dissous dans 12 ml de CCl_4 . On ajoute goutte à goutte une solution de 0,039 mole de brome dilué dans 7 ml de CCl_4 , en maintenant la température entre 0°C et 5°C. Après quelques minutes, le solvant est évaporé et le résidu est redissous dans 150 ml de CCl_4 . On lave plusieurs fois à l'eau distillée pour éliminer les produits secondaires et on sèche la phase organique sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant on obtient le produit 28 avec un rendement de 72 %.

La réaction qui a lieu est la suivante :



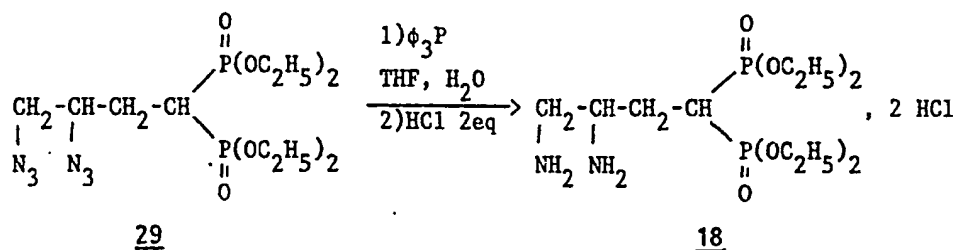
2. Obtention du 3,4 diazido-butylidène -1,1-diphosphonate de tétraéthyle

29

Le composé 29 est obtenu en mettant en présence le composé 28 avec de l'azoture de sodium dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) et en chauffant le mélange à 70°C.

3. Synthèse du 3,4 -diaminobutylidène-1,1-diphosphonate de tétraéthyle 18

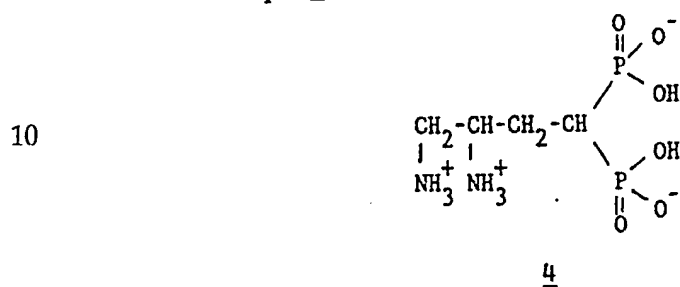
A une solution de diazidodiphosphonate 29 (6,4 mmole) dans 8 ml de THF, on ajoute 12,8 mmole de triphénylphosphine en refroidissant dans un bain d'eau froide ; on observe un dégagement gazeux (N_2). On additionne ensuite 0,39ml d'eau distillée et le mélange est agité pendant environ 15 heures à température ambiante. Le THF est éliminé sous vide. On ajoute 10 ml d'eau distillée puis 16 ml d'acide chlorhydrique 1N ; la phase aqueuse est lavée au benzène et l'eau est évaporée. On obtient le composé 18 sous forme de dichlorhydrate avec un rendement quantitatif (produit cristallisé jaune pâle hygroscopique).



4. Hydrolyse des fonctions esters diphosphoniques et libération du chlorhydrate

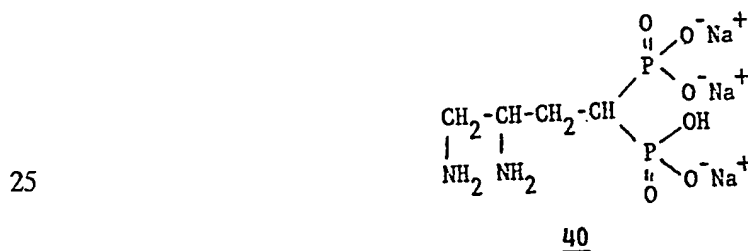
Après avoir hydrolysé l'ester diphosphonique 18 dans l'acide chlorhydrique concentré à reflux pendant 20 heures, la solution est décolorée au charbon actif.

L'acide chlorhydrique est évaporé sous vide, mais de telle sorte qu'il en reste suffisamment pour que le produit reste soluble en solution aqueuse. Un large excès d'oxyde de propylène (environ 30 eq) est additionné doucement à la solution refroidie à 10°C. Un précipité blanc se forme et l'agitation est poursuivie pendant environ 12 heures. Après addition d'éthanol le solide est filtré et lavé à l'éthanol, puis à l'éther. Après l'avoir séché à l'étuve, sous vide, à 40°C, on obtient le composé zwitterionique 4 :



Par addition d'une solution de soude, le composé en suspension dans l'eau se dissout totalement lorsque le pH atteint une valeur entre 8 et 9 ; à pH = 9, l'acide 3,4-diaminobutylidène-1,1-diphosphonique est sous forme de disel de sodium 39 d'après le nombre d'équivalents de base ajouté. La solution peut être décolorée en présence de charbon actif si cela est nécessaire et un produit cristallisé blanc précipite après addition de sept fois le volume en éthanol.

Si l'on ajoute une quantité supplémentaire de soude pour atteindre un pH de 10,9, on forme le trisel de sodium 40.

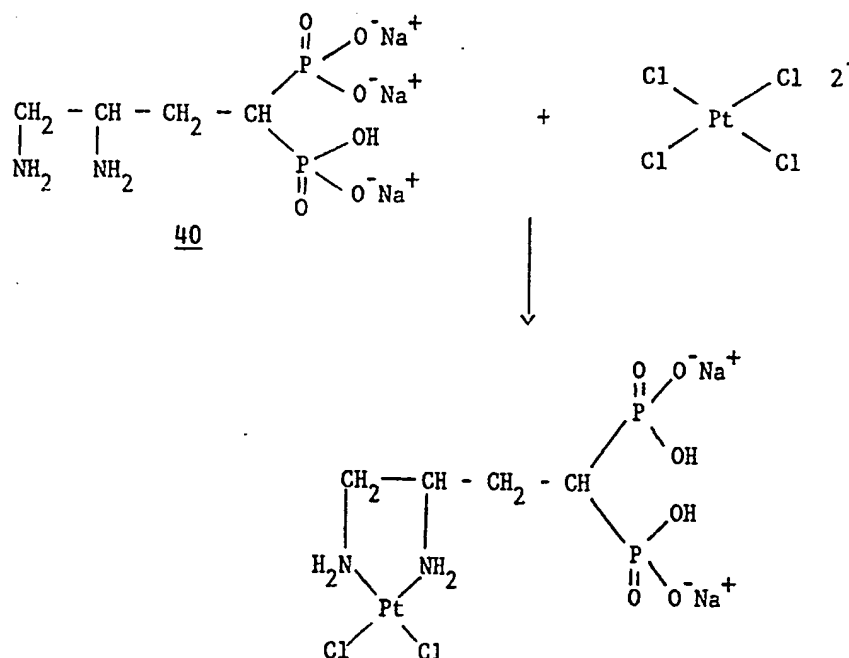


5. Complexation du sel de sodium de l'acide 3,4-diaminobutylidène-1,1-diphosphonique avec le tétrachloroplatinate de potassium

Le composé gem-diphosphonate vic-diaminé analogue du cis-platine 5 est

obtenu en dissolvant le composé 40 ($5-6 \cdot 10^{-4}$ mole) dans 5 ml d'eau distillée puis en additionnant la solution obtenue à une solution de tétrachloroplatinate de potassium ($5-6 \cdot 10^{-4}$ mole) dans 10 ml d'eau. L'addition d'une solution aqueuse basique du composé 40 sur la solution aqueuse de tétrachloroplatinate provoque une diminution du pH jusqu'à stabilité. Ainsi en partant d'une forme trisél du composé 40 on obtient la forme disel recherchée, car pharmaceutiquement acceptable, de l'analogue gem-diphosphonate du cis-platine.

La réaction aboutissant à ce composé analogue du cis-platine est la suivante:



Exemple 2

Selon le deuxième exemple l'obtention du composé 3,4-diazidobutylidène-1,1-diphosphonate de tétraéthyle 29 est menée en une étape unique remplaçant les étapes 1 et 2 de l'exemple 1 et 2.

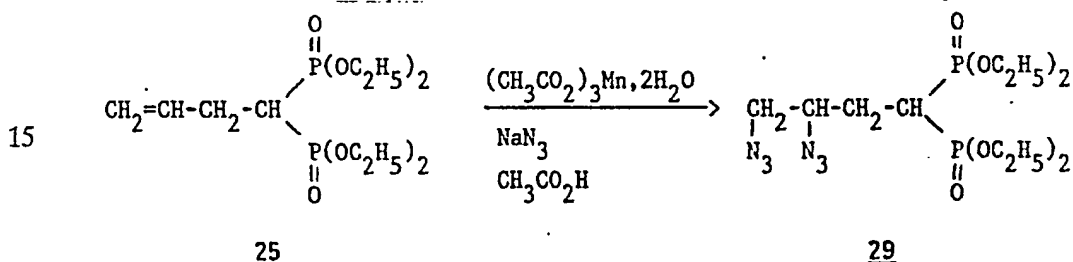
Obtention directe du 3,4-diazidobutylidène-1,1-diphosphonate de tétraéthyle

29

Sous azote, le diphosphonate éthylénique (9,6 mmole) 25, l'azoture de

sodium (0,137 mole) et 7,72 g d'acétate de manganèse (III) dihydraté sont placés dans 25 ml d'acide acétique glacial. Le mélange est chauffé à environ 98°C. Au bout de vingt à quarante cinq minutes, la couleur du milieu réactionnel s'éclaircit (marron clair) et on observe la fin de la réaction en chromatographie sur couche mince. Une fois revenu à température ambiante, on ajoute 400 ml d'eau distillée. Après quatre extractions au dichlorométhane, les phases organiques réunies sont lavées par une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium puis séchées sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé et le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice (solvants d'élution : acétate d'éthyle puis acétate d'éthyle/éthanol 95/5). On obtient le composé 29 avec un rendement de 69 % sous forme d'huile jaune.

La réaction qui a lieu est la suivante :

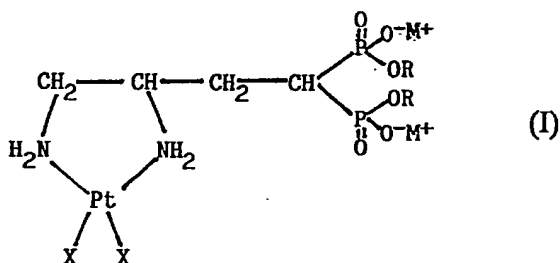


Les étapes suivantes de synthèse du composé 3,4-diaminobutylidène-1,1-diphosphonate de tétraéthyle 18, d'hydrolyse des fonctions esters diphosphonates de ce composé 18, de libération du chlorhydrate, et de complexation avec le tétrachloroplatinate de potassium sont alors suivies conformément aux étapes 3, 4 et 5 de l'exemple 1.

Le composé gem-diphosphonate analogue du cis-platine 5 obtenu grâce aux différentes voies de synthèse décrites dans les exemples 1 et 2 peut être utilisé en tant que principe actif dans une composition pharmaceutique pour le traitement des activités néoplasiques et/ou pour le traitement curatif de certaines maladies des os telles que la maladie de Paget. Ce composé peut également être utilisé dans des compositions pharmaceutiques destinées à être employées dans le cadre d'un traitement préventif de l'ostéoporose

REVENDECATIONS

1. Composés gem-diphosphonates analogues du cisplatine de type Pt X₂ A possédant un ligand A vic-diaminé et répondant à la formule générale (I) :



dans laquelle :

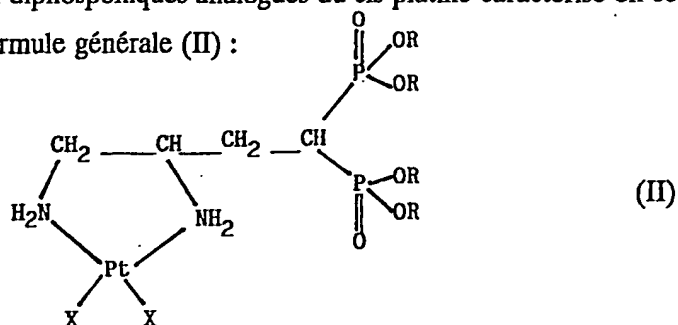
- 10
- M⁺ est un cation choisi dans le groupe constitué par les cations de métaux alcalins, le cation ammonium, le cation cyclohexylammonium, les cations dérivés de bases azotées et les cations dérivés d'acides aminés.
 - X est un radical labile choisi dans le groupe constitué par :

15

Cl ⁻ , Br ⁻ , I ⁻ , SCN ⁻	SO ₄ ²⁻
NO ₃ ⁻ , NO ₂ ⁻	CO ₂ ⁻
R-CO ₂ ⁻ , BrCH ₂ CO ₂ ⁻	RCH(CO ₂ ⁻) ₂ R = H, OH, Me
H ₂ O, OH ⁻	 R = CO ₂ H, SO ₃ H

20

- 25
2. Composés gem-diphosphoniques analogues du cis-platine caractérisé en ce qu'ils répondent à la formule générale (II) :



- dans laquelle :
- R est soit un radical alkyle inférieur linéaire ou ramifié en C₁ à C₃, soit H ;
 - X a la même signification que dans la revendication 1.

- 5 3. Procédé d'obtention des composés selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce qu'il consiste à mener les étapes suivantes :
- synthèse d'un 3,4 - diazido butylidène -1,1- diphosphonate de tétraalkyle à partir d'un (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle ;
 - réduction du 3,4 -diazido butylidène -1,1- diphosphonate de tétraalkyle obtenu en 3,4-diamino butylidène -1,1- diphosphonate de tétraalkyle ;
 - obtention de l'acide -3,4- diaminobutylidène -1,1- diphosphonique sous forme de dichlorhydrate par hydrolyse des liaisons ester du 3,4 - diamino butylidène - 1,1 - diphosphonate de tétraalkyle puis passage au dizwitterion;
 - 15 - addition d'une base M-OH sur le composé pour obtenir ce composé sous forme disel, trisel ou tétrasel.
 - complexation du composé salifié avec un composé de formule $M_2PtX'_4$, X'étant un halogène et M étant un métal alcalin puis éventuelle substitution du ligand X' par un ligand X, X ayant la même signification que précédemment.
 - 20 4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que la réduction du composé diazide est menée par action de la triphénylphosphine en présence d'eau.
 - 5. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que la réduction du composé diazide est menée par hydrogénation catalytique.
 - 25 6. Procédé selon l'une des revendications 3 à 5 caractérisé en ce que ladite étape de synthèse du composé 3,4 - diazido butylidène -1,1- diphosphonate de tétraalkyle à partir d'un (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle est menée en chauffant en milieu acide une solution de (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle en présence d'azoture de sodium et de Manganèse Mn (III).
 - 30 7. Procédé selon l'une des revendications 3 à 5 caractérisé en ce que l'étape

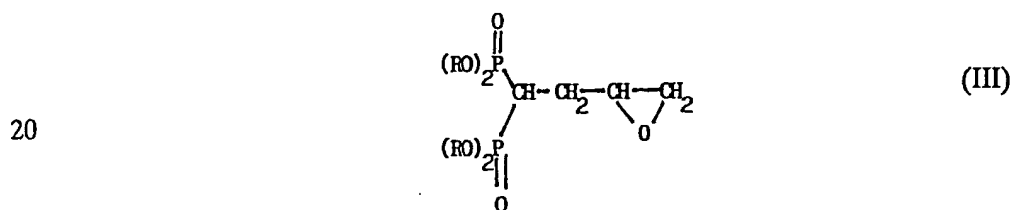
de synthèse du composé diazide est menée :

- par formation d'un 3,4 -époxybutylidène - 1,1- diphosphonate de tétraalkyle à partir du (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle,
- 5 - par ouverture du 3,4 -époxybutylidène - 1,1- diphosphonate de tétraalkyle obtenu par l'azoture de sodium puis par action du chlorure d'acide méthanesulfonyle et substitution par l'azoture de sodium.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 5 caractérisé en ce que l'étape de synthèse du composé diazide est menée :

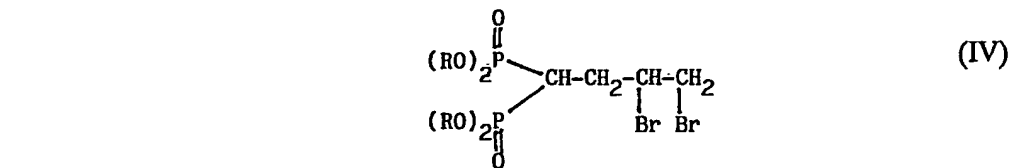
- par formation d'un 3,4 -dibromobutylidène - 1,1- diphosphonate de tétraalkyle par addition du brome sur le (but-3-ène) yl -1,1- diphosphonate de tétraalkyle,
- par action de l'azoture de sodium sur le 3,4 -dibromobutylidène - 1,1- diphosphonate de tétraalkyle.

9. Composés intermédiaires obtenus lors de la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 7 de formule (III) :



dans laquelle R est soit un radical linéaire ou ramifié en C1 à C3, soit H.

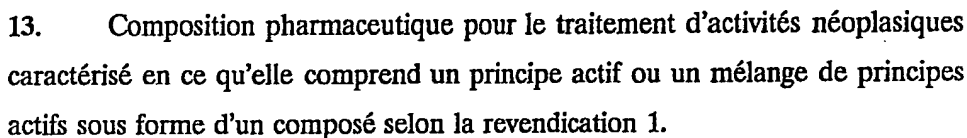
10. Composés intermédiaires obtenus lors de la mise en oeuvre du procédé selon la revendication 8 de formule (IV) :



11. Composés intermédiaires obtenus lors de la mise en oeuvre d'un procédé selon l'une des revendications 3 à 8 de formule (V) :



12. Composés intermédiaires obtenus lors de la mise en oeuvre d'un procédé selon l'une des revendications 3 à 8 de formule (VI) :



14. Composition pharmaceutique pour le traitement curatif ou préventif des maladies osseuses caractérisée en ce qu'elle comprend un principe actif ou un mélange de principes actifs sous forme d'un composé selon la revendication 1.

15. Composition pharmaceutique pour le traitement des maladies osseuses comprenant un principe actif constitué par un composé répondant à la formule (VI) ou à l'un de ses sels.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FR 9114057
FA 464989

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 409 527 (ENGELHARD CORPORATION) * le document en entier *	1-15
A	EP-A-0 318 464 (BRISTOL-MYERS COMPANY) * le document en entier *	1,2, 13-15
A	EP-A-0 296 321 (AMERICAN CYANAMID COMPANY) * le document en entier *	1,2, 13-15
A	EP-A-0 339 237 (SYMPHAR S.A.) * le document en entier *	1,3-15
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C07F A61K
Date d'achèvement de la recherche 26 JUIN 1992		Examinateur RINKEL L.J.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		